

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Luka bakar merupakan respon kulit dan jaringan subkutan terhadap trauma termal atau suhu (Grace & Borley, 2007). Luka bakar dapat terjadi di mana saja dan dapat dialami oleh siapa saja. Penyebab luka bakarpun bermacam-macam diantaranya api, uap panas, cairan panas, bahkan bahan kimia, aliran listrik (Effendi, 1999). Pengobatan secara tradisional sebagai penyembuh luka bakar akhir-akhir ini banyak digunakan, salah satunya adalah herba pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) (Wasito, 2011). Penggunaan tradisional herba pegagan sebagai obat luka bakar yaitu dengan mencuci bersih herba pegagan segar, digiling dan langsung ditempelkan pada bagian yang luka (Sudarsono *et al.*, 2002).

Pegagan mengandung *asiaticoside* (Sikarrepaisan *et al.*, 2008) merupakan saponin yang memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka (MacKay & Miller, 2003), senyawa fenolik, flavonoid, minyak atsiri (Minija & Thoppil, 2003). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas pegagan sebagai antimikroba dan antifungi (Jagtap *et al.*, 2009), antioksidan (Lee & Vairappan, 2011), dan antikanker (Kim *et al.*, 2009). Penggunaan herba pegagan sebagai obat penyembuh luka bakar dapat dipermudah dengan memformulasikannya dalam sediaan gel. Kandungan air yang tinggi dalam basis gel (Allen<sup>b</sup> *et al.*, 2005) dapat menyebabkan terjadinya hidrasi pada *stratum corneum* sehingga akan memudahkan penetrasi obat melalui kulit (Kibbe, 2004).

Hasil penelitian Risma (2010) hasil uji efek penyembuhan luka bakar gel ekstrak herba pegagan 0,5 % dengan *gelling agent* kitosan 1,5% menunjukkan bahwa sediaan gel tersebut mampu menyembuhkan luka bakar setelah 22 hari. Penelitian Suratman *et al.*, (1996) menggunakan ekstrak herba pegagan 3% dan 5% dengan *gelling agent* karbopol 940 sebesar 2% mampu menyembuhkan luka bakar setelah 11 hari.

Derivat selulosa sebagai basis gel salah satunya adalah hidroksipropil metilselulose (HPMC) (Gibson, 2001). Hidroksipropil metilselulose adalah turunan selulosa eter semisintetik yang telah digunakan secara luas sebagai polimer hidrofilik dalam sistem pemberian obat oral (Parakh *et al.*, 2003) dan topikal (Rogers, 2009). Pemilihan basis HPMC dikarenakan penampakan gel jernih dan kompatibel dengan bahan-bahan lain, kecuali *oxidative materials* (Gibson, 2001) serta dapat mengembang terbatas dalam air sehingga merupakan bahan pembentuk hidrogel yang baik (Suardi *et al.*, 2008). Selain itu substitusi pada metil memberi satu ciri unik HPMC yaitu kekuatan gel dan gel terbentuk pada suhu 60-90°C tergantung substitusi polimer dan konsentrasi pada air (Lieberman *et al.*, 1998). Hasil penelitian Madan & Singh (2010) menyebutkan basis HPMC memiliki kemampuan daya sebar yang lebih baik dari karbopol, metilselulosa, dan sodium alginat, sehingga mudah diaplikasikan ke kulit. Gel yang baik mempunyai waktu penyebaran yang singkat.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian tentang formulasi gel ekstrak herba pegagan dengan variasi konsentrasi menggunakan basis gel yang berbeda yaitu HPMC untuk mengetahui pengaruhnya terhadap sifat fisik gel dan proses penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci jantan.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC SH 60 gel ekstrak herba pegagan terhadap sifat fisik gel dan kecepatan penyembuhan luka?
2. Pada formula manakah yang menghasilkan sifat fisik gel paling efektif dalam menyembuhkan luka bakar ?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC SH 60 gel ekstrak herba pegagan terhadap sifat fisik gel dan kecepatan penyembuhan luka bakar.

2. Menentukan pada formula manakah yang mempunyai sifat fisik gel paling efektif dalam menyembuhkan luka bakar.

#### **D. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Tumbuhan Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban)**

*Centella asiatica* L. Urban, lebih dikenal sebagai pegagan adalah anggota suku Apiaceae dan famili Umbelliferae yang banyak ditemukan dan tersebar di wilayah tropis, pada umumnya dari dataran rendah hingga ketinggian 2.500 m di atas permukaan air laut. Tumbuh di tempat terbuka atau sedikit kenaungan, pada tanah yang lembab dan subur seperti tegalan padang rumput, tepi parit, diantara batu-batu di tepi jalan dan tembok. Pegagan telah digunakan selama beberapa abad dalam pengobatan Ayurvedic untuk mengatasi beberapa gangguan kesehatan seperti asma, lepra, dan penyembuh luka. Senyawa yang terkandung diantaranya *asiaticoside*, *isothankuniside*, *thankuniside*, *medecasside*, *brahmic acid*, *brahminoside*, *brahmodida*, *mesoinositol*, *carotenoid*, *centellose*, *hidrocotylin*, *vellarine*. *Asiaticoside* yang merupakan glikosida *triterpenoid* bermanfaat sebagai penyembuh luka bakar dan antilepra (Wasito, 2011). *Asiaticoside* adalah triterpen yang paling banyak terdapat dalam ekstrak air dan dapat dihidrolisis secara in vitro menjadi *asiatic acid*. *Asiatic acid* memiliki aktivitas sitotoksik pada sel fibroblas dan menginduksi apoptosis pada sel kanker (Kim *et al.*, 2009), aktivitas sebagai antimikroba dan antifungi (Jagtap *et al.*, 2009), antioksidan (Lee & Vairappan, 2011), antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (Wasito, 2011). Senyawa *asiaticoside* merupakan salah satu jenis antibiotik alami yang banyak terkumpul pada daun pegagan (Zainol *et al.*, 2008), bersifat antiflogis dalam penyembuhan luka (Sudarsono *et al.*, 2002), jika disuntikkan pada tikus dapat mempercepat penebalan kulit (Achmad *et al.*, 2007).

##### **2. Gel**

###### **a. Defenisi Gel**

Gel merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih dan tembus cahaya yang mengandung zat-zat aktif dalam keadaan terlarut (Lachman *et al.*, 2008). Topikal gel tidak boleh terlalu lengket. Konsentrasi pembentuk gel yang terlalu

tinggi atau bobot molekul terlalu tinggi akan menghasilkan gel yang susah digunakan. Pemilihan *gelling agent* dalam sediaan farmasi harus aman, inert, tidak bereaksi dengan komponen lain. Penambahan *gelling agent* dalam formula perlu ada pertimbangan yaitu tekanan *tube* selama pemakaian topikal dan tahan selama penyimpanan (Lieberman *et al.*, 1998).

#### b. Basis Gel

Basis dalam sediaan semipadat merupakan salah satu komponen dan faktor yang sangat penting karena sangat menentukan baik atau buruknya sediaan tersebut (Sulaiman & Kuswahyuning, 2008). Berdasarkan komposisinya, dasar gel dapat dibedakan menjadi dasar gel hidrofobik dan dasar gel hidrofilik (Allen<sup>b</sup> *et al.*, 2005) :

##### 1) Hidrofobik (liofobik)

Dasar gel hidrofobik terdiri dari partikel anorganik. Apabila ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya ada sedikit sekali interaksi antara kedua fase tersebut. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dilakukan dengan prosedur yang khusus. Dasar gel hidrofobik antara lain mineral oil/gel polietilen, petrolatum, plastibase, *carbowax bases*, aluminium stearat (Allen<sup>a</sup>, 2002).

##### 2) Hidrofilik (liofilik)

Dasar gel hidrofilik adalah molekul organik yang besar, dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Dasar gel hidrofilik antara lain veegum, bentonit, pektin, tragakan, metil selulosa, sodium CMC, karbomeralumina (Allen<sup>a</sup>, 2002). Keuntungan gel hidrofilik antara lain : efek mendinginkan, daya sebar yang baik, tidak menghambat fungsi fisiologis, tidak menyumbat pori-pori kulit, serta mudah dicuci dengan air (Voigt, 1994).

#### c. Bahan Tambahan Pembuatan Gel

##### 1) Basis gel

Menurut Martin *et al.*, (2008) bahan pembentuk gel (*gelling agent*) dikelompokkan sebagai berikut :

a) Protein, misal : Kolagen dan Gelatin

b) Polisakarida, misal : Agar, Alginat, Guar gum, Starch, Pektin, Tragakan

- c) Polimer semisintetik, contoh: Metil selulosa, CMC, HPMC, HPC
  - d) Polimer sintetik, contoh: Carbomer, Polyvinyl alcohol, *Polyacrilamide*
  - e) Bahan anorganik, contoh: Aluminium hidroksida, Laponite, Bentonit
- 2) Bahan pengawet

Pengawet ditambahkan pada sediaan semipadat untuk mencegah kerusakan, kontaminasi, dan pembusukan oleh bakteri atau fungi karena basis semipadat merupakan substrat mikroorganisme. Sifat-sifat pengawet harus efektif pada konsentrasi rendah, larut pada konsentrasi yang diperlukan, tidak toksik, dan tidak mengiritasi. Contoh bahan pengawet yang digunakan: senyawa ammonium quarterner (cetiltrimetil amonium bromida), formaldehid, asam sorbit/ kalium sorbat, asam benzoat/ natrium benzoat, paraben, dan alkohol (Sulaiman & Kuswahyuning, 2008).

### 3) Humektan

Humektan berfungsi untuk memudahkan aplikasi sediaan pada kulit, melembutkan kulit/ melunakkan dan mencegah *rool effect*. Contoh: gliserin propilen glikol, polietilen glikol BM rendah, dan sorbitol (Sulaiman & Kuswahyuning, 2008).

### 4) Bahan pengental

Bahan pengental digunakan dalam sediaan semipadat agar diperoleh struktur yang lebih kental (meningkatkan viskositas) sehingga diharapkan lebih baik daya lekatnya. Contoh: agar, selulosa, tragakan, pektin, natrium alginat, metil selulosa, HPMC, CMC, HPC, karbopol (Gibson, 2001).

### 5) Antioksidan

Antioksidan ditambahkan ke dalam sediaan semipadat bila diperkirakan terjadi kerusakan basis karena terjadinya oksidasi. Contoh antioksidan yang sering ditambahkan: *Butylated droxyanisole* (BHA), *Butylated hydroxytoluene* (BHT), *Propyl gallate*, dan *Nordihydroguaiaretic acid* (NCGA) (Sulaiman & Kuswahyuning, 2008).

### d. Metode Pembuatan Gel

Dalam pembuatan gel semua bahan harus dilarutkan dahulu pada pelarut atau zat pembawanya sebelum penambahan *gelling agent* (Allen<sup>a</sup>, 2002). Pada

pembuatan sediaan gel ini digunakan *gelling agent* hidroksipropil metilselulosa dimana pembuatannya basis gel (HPMC) dilarutkan/ didispersikan terlebih dahulu baru kemudian ditambahkan dengan pengawet dilarutkan dalam propilen glikol dan ekstrak herba pegagan yang sebelumnya sudah dicampur, kemudian diaduk sampai homogen.

e. Kontrol Kualitas Gel

Menurut Kaur *et al.*, (2010) parameter untuk mengevaluasi gel antara lain :

1) pH

pH sediaan disesuaikan dengan pH kulit yaitu berkisar 5 - 6,5 dan ditetapkan menggunakan pH universal.

2) Homogenitas

Syarat homogenitas tidak boleh mengandung bahan kasar yang bisa diraba (Syamsuni, 2006). Dilakukan pemeriksaan secara visual dengan melihat penampakan atau bentuk gel.

3) Viskositas

Untuk mengetahui kekentalan gel digunakan RION viskosimeter VT-04E.

4) Daya Sebar

Salah satu kriteria gel yang ideal adalah memiliki kemampuan daya sebar yang baik. Sediaan gel diharapkan dapat menyebar ketika diaplikasikan pada area kulit. Keberhasilan terapi formula juga tergantung pada nilai sebar.

5) Uji Stabilitas

Formulasi sediaan yang mengandung kadar air tinggi harus disimpan pada temperatur suhu ruangan ataupun suhu dingin selama 14 hari.

f. Pemerian Bahan

1) Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa merupakan bahan yang tidak mengiritasi dan tidak beracun, mengalami perubahan dari sol menjadi gel yang reversibel pada pendinginan dan pemanasan. Kegunaannya sebagai polimer dalam *film coating* dan emulgator *suspending agent* (Kibbe, 2004) juga zat pengemulsi, agen penstabil, dan agen pensuspensi dalam sediaan salep dan gel. Hidroksipropil

metilselulosa membentuk gel pada suhu 50-90°C dan stabil pada pH 3-11 (Rogers, 2009).

## 2) Metilparaben

Metilparaben digunakan sebagai bahan pengawet/ *preservative* pada sediaan farmasi, bersifat nonmutagenik, nonkarsinogenik, dan nonteratogenik. Dalam sediaan topikal konsentrasi metilparaben yaitu 0,02-0,3% (Haley, 2009).

## 3) Propilparaben

Propilparaben digunakan sebagai pengawet/ *preservative* dalam sediaan farmasi, bisa digunakan secara tunggal ataupun bersamaan dengan paraben lain. Dalam sediaan topikal konsentrasinya yaitu 0,01-0,6% (Haley, 2009).

## 4) Propilen glikol

Propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, dan higroskopik. Propilen glikol dapat campur dengan air, dengan etanol (95%) P dan dengan kloroform P, larut dalam 6 bagian eter P, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah P dan dengan minyak lemak. Berfungsi sebagai pengawet, antimikroba, disinfektan, humektan, solven. Konsentrasinya yaitu 10-20% (Weller, 2009).

# 3. Luka Bakar

## a. Patofisiologi

Luka bakar dikategorikan sebagai luka bakar termal, radiasi, atau luka bakar kimiawi. Luka bakar mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga air, natrium, klorida, dan protein tubuh akan keluar dari dalam sel dan menyebabkan terjadinya edema yang dapat berlanjut pada keadaan hipovolemia dan hemokonsentrasi (Effendi, 1999).

## b. Klasifikasi luka bakar

- 1) Luka bakar derajat pertama superfisial terbatas pada epidermis ditandai adanya nyeri dan eritema tanpa lepuh. Kulit sembuh spontan dalam 3-4 hari, tidak meninggalkan jaringan parut, tidak timbul komplikasi, misalnya luka bakar akibat sinar matahari.
- 2) Luka bakar derajat kedua ketebalan parsial superfisial meluas ke epidermis dan dalam lapisan dermis. Luka bakar ini sangat nyeri dan meninggalkan

lepuh dalam beberapa menit. Biasanya sembuh tanpa meninggalkan jaringan parut dan memerlukan waktu sebulan. Komplikasi jarang terjadi, walaupun mungkin timbul infeksi sekunder pada luka.

- 3) Luka bakar derajat kedua ketebalan parsial dalam meluas ke seluruh epidermis. Folikel rambut utuh dan akan tumbuh kembali. Luka bakar ini sensitif parsial terhadap nyeri karena luasnya destruksi saraf-saraf sensorik. Namun, daerah di sekitarnya mengalami luka bakar derajat kedua superfisial yang nyeri. Penyembuhan memerlukan waktu beberapa minggu dan pembersihan (*debridement*) secara bedah untuk membuang jaringan mati. Biasanya diperlukan tandur kulit. Pada luka bakar jenis ini selalu terjadi pembentukan jaringan parut.
- 4) Luka bakar derajat ketiga ketebalan penuh meluas ke epidermis, dermis, dan jaringan subkutis. Di daerah sekitar biasanya memperlihatkan nyeri seperti pada luka bakar derajat kedua. Memerlukan waktu berbulan-bulan untuk sembuh dan diperlukan pembersihan secara bedah serta penanduran. Luka bakar derajat ketiga membentuk jaringan parut dan jaringan tampak seperti kulit yang keras (Corwin, 2009).

c. Agen penyebab luka bakar

Luka bakar juga dapat diklasifikasikan berdasarkan agen yang menyebabkan luka bakar, termasuk: termal, listrik, kimia, dan radiasi (Effendi, 1999).

d. Proses penyembuhan luka

1) Fase inflamasi

Fase yang berentang dari terjadinya luka bakar sampai 72-96 jam (3-4 hari) pasca luka bakar. Dalam fase ini terjadi perubahan vaskular dan proliferasi selular. Daerah luka mengalami agregasi trombosit dan mengeluarkan serotonin, mulai timbul epitelisasi.

2) Fase proliferaif

Fase proliferaif adalah fase yang dimulai pada hari ke 4-20 pasca luka bakar. Pada fase ini timbul fibroblast yang membentuk kolagen yang tampak secara klinis sebagai jaringan granulasi yang berwarna kemerahan.



### 3) Fase maturasi

Pada fase maturasi terjadi proses pematangan kolagen, penurunan aktivitas selular dan vaskular. Bentuk akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang berwarna pucat, tipis, lemas tanpa rasa nyeri atau gatal (Prasetyono, 2009).

## E. Landasan Teori

Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai penyembuh luka bakar adalah (*Centella asiatica* L. Urban) (Wasito, 2011). Tanaman pegagan mengandung asiaticoside yang merupakan saponin. Saponin memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka (MacKay & Miller, 2003). Ekstrak herba pegagan kadar 1,5% terbukti mampu menyembuhkan luka bakar pada tikus Wister jantan (Babu *et al.*, 2011).

Pada penelitian Rismana (2010) hasil uji efek penyembuhan luka bakar gel ekstrak herba pegagan 0,5% dengan *gelling agent* kitosan 1,5% menunjukkan persen penyembuhan luka setelah 22 hari. Pada penelitian Suratman *et al.*, (1996) menggunakan ekstrak herba pegagan 3% dan 5% dengan *gelling agent* karbopol 940 sebesar 2 % mampu menyembuhkan luka bakar setelah 11 hari.

Penggunaan herba pegagan sebagai obat penyembuh luka bakar dapat dipermudah dengan memformulasikannya dalam sediaan gel. Formulasi sediaan gel mempunyai keuntungan kemampuan penyebaran pada kulit baik, efek mendinginkan, tidak terjadi penyumbatan pada pori kulit, pelepasan obat baik, dan mudah dicuci dengan air (Voigt, 1994). Hidroksipropil metilselulosa merupakan *gelling agent* yang sering digunakan dalam produksi topikal (Rogers, 2009) yang dapat menghasilkan gel yang bening dan mudah larut di dalam air (Gibson, 2001) bersifat netral, tahan terhadap pengaruh asam dan basa, pH stabil 3-11, tahan serangan mikroba, dan tahan panas. Semakin besar konsentrasi HPMC maka semakin kental sediaan gel dan menyebabkan semakin sukar pelepasan zat aktif dari basis serta menyebabkan penurunan daya sebar sediaan karena HPMC mempunyai daya mengembang yang tidak terbatas artinya pada penambahan air yang cukup besar akan berubah menjadi sol (Suardi *et al.*, 2008).

### **F. Hipotesis**

Semakin tinggi konsentrasi HPMC dalam sediaan gel ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) maka viskositas dan daya lekat semakin tinggi yang menyebabkan semakin sulit pelepasan zat aktif dari basis sehingga penyembuhan luka bakar semakin lama.